



## Ausschliessungspatent

Erteilt gemäss § 5 Absatz 1 des Aenderungsgesetzes  
zum Patentgesetz

ISSN 0433-6461

(11)

# 202 554

Int.Cl.<sup>3</sup>

3(51)

C 07 D263/32

C 07 D413/04

### AMT FUER ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veroeffentlicht

(21) AP<sup>C</sup> 07 D/ 2421 101  
(31) 5715/80-5

(22) 30.07.82  
(32) 25.07.80

(44) 21.09.83  
(33) CH

(71) siehe (73)  
(72) SALLMANN, ALFRED;CH;  
(73) CIBA-GEIGY AG, BASEL, CH  
(74) IPB (INTERNATIONALES PATENTBUERO BERLIN) 61123/18/37/36 1020 BERLIN WALLSTR. 23/24

### (54) VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG NEUER TRISUBSTITUIERTER OXAZOLDERIVATE

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung neuer trisubstituierter Oxazolderivate, insbesondere Verbindungen der allgemeinen Formel III f, worin einer der Reste R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> Heteroaryl und der andere carboxyclisches Aryl oder Heteroaryl bedeutet, A einen zweiwertigen Kohlenwasserstoff darstellt und R<sub>3</sub> Carboxy, verestertes Carboxy oder amidiertes Carboxy bedeutet, ihrer Isomeren und ihrer Salze, insbesondere pharmazeutisch verwendbare Salze, mit der Maßgabe, daß Heteroaryl R<sub>1</sub> bzw. R<sub>2</sub> von Thienyl und Furyl verschieden ist. Die Verbindungen der Formel III f, die als externe Hautphlogistatika, verwendet werden können, werden nach an sich bekannten Verfahren hergestellt: Formel III f

242110 1

Verfahren zur Herstellung neuer trisubstituierter Oxazolderivate

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von neuen trisubstituierten Oxazolderivaten.

Die erfindungsgemäss hergestellten Verbindungen und ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze weisen wertvolle pharmakologische, insbesondere ausgeprägte antiinflammatorische Eigenschaften auf. Sie werden angewandt als Arzneimittel, beispielsweise als Hautphlogistatika.

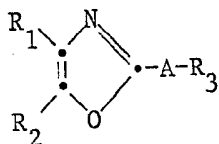
Ziel der Erfindung

- Ziel der Erfindung ist die Bereitstellung von neuen externen Hautphlogistatika.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, neue trisubstituierte Oxazolderivate mit den gewünschten Eigenschaften herzustellen.

Insbesondere werden erfindungsgemäss neue trisubstituierte Oxazolderivate hergestellt, insbesondere Verbindungen der Formel



(IIIIf),

worin einer der Reste R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> Heteroaryl und der andere carbocyclisches Aryl oder Heteroaryl bedeutet, A einen zweiwertigen Kohlenwasserstoff darstellt und R<sub>3</sub> Carboxy, verestertes Carboxy oder amidiertes Carboxy bedeutet, ihrer Isomeren und ihrer Salze, insbesondere pharmazeutisch verwendbare Salze, mit der Massgabe, dass Heteroaryl R<sub>1</sub> bzw. R<sub>2</sub> von Thienyl und Furyl verschieden ist.

Carbocyclisches Aryl ist beispielsweise monocyclisches carbocyclisches Aryl, wie gegebenenfalls substituiertes Phenyl.

Heteroaryl ist beispielsweise monocyclisches, vorzugsweise 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl, wobei mindestens ein Ringglied ein Heteroatom, wie ein Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom, darstellt, wobei ein Stickstoffatom auch gegebenenfalls in oxidierter Form vorliegen kann. Solche 5-gliedrigen Reste sind z.B. Pyrrolyl, wie 2-Pyrrolyl. Als 6-gliedriges Heteroaryl kommt z.B. Pyridyl, wie 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 1-Oxidopyridyl, wie 1-Oxido-3-pyridyl oder 1-Oxido-4-pyridyl, und Pyrimidyl, wie 2-Pyrimidyl, in Frage.

Als Substituenten von carbocyclischem Aryl, wie Phenyl, bzw. Heteroaryl, wie Pyridyl oder 1-Oxido-pyridyl, kommen beispielsweise Halogen, Niederalkyl, Hydroxy, Niederalkoxy und/oder Acyloxy in Betracht. Acyloxy ist beispielsweise von einer organischen Carbonsäure abgeleitet und bedeutet z.B. Niederalkanoyloxy.

Ein Kohlenwasserstoffrest A ist beispielsweise ein zweiwertiger aliphatischer, cycloaliphatischer oder cycloaliphatisch-aliphatischer Kohlenwasserstoffrest.

Als zweiwertige aliphatische Kohlenwasserstoffreste kommen beispielsweise Niederalkylen, Niederalkyliden, Niederalkenylen oder Niederalkenyliden in Frage. Zweiwertige cycloaliphatische Kohlenwasserstoffe sind beispielsweise monocyclische 3- bis 8-gliedrige Cycloalkylene oder Cycloalkylidene. Cycloaliphatisch-aliphatische Kohlenwasserstoffreste sind beispielsweise solche, die als cycloaliphatischen Rest einen monocyclischen 3- bis 8-gliedrigen cycloaliphatischen Rest und als aliphatischen Rest Niederalkyliden aufweisen, wie Cycloalkyl-niederalkyliden.

Verestertes Carboxy ist beispielsweise mit einem gegebenenfalls substituierten aliphatischen, cycloaliphatischen oder aromatischen Alkohol verestertes Carboxy. Ein aliphatischer Alkohol ist beispielsweise ein

Niederalkanol, wie Methanol, Ethanol, Propanol, Isopropanol, n-Butanol, sec- oder tert.-Butanol, während als cycloaliphatischer Alkohol beispielsweise ein 3- bis 8-gliedriges Cycloalkanol, wie Cyclopentanol, -hexanol oder -heptanol, in Frage kommt. Als Substituenten solcher Niederalkanole bzw. Cycloalkanole kommen beispielsweise Hydroxy, Mercapto, gegebenenfalls substituiertes Phenyl, Niederalkoxy, gegebenenfalls im Phenylteil substituiertes Phenylniederalkoxy, Niederalkylthio, gegebenenfalls im Phenylteil substituiertes Phenylniederalkylthio, Hydroxyniederalkoxy, Niederalkoxyniederalkoxy, gegebenenfalls im Phenylteil substituiertes Phenylniederalkoxyniederalkoxy, Carboxyniederalkoxy, Niederalkoxycarbonyl-niederalkoxy, gegebenenfalls substituiertes Phenyl aufweisendes Niederalkoxycarbonyl-niederalkoxy oder Niederalkanoyloxy in Betracht. Ein aromatischer Alkohol ist beispielsweise ein Phenol oder heterocyclischer Alkohol, welche jeweils gegebenenfalls durch Niederalkyl, Niederalkoxy, Halogen und/oder Trifluormethyl substituiert sein können, insbesondere Hydroxypyridin, z.B. 2-, 3- oder 4-Hydroxypyridin.

Amidiertes Carboxy ist beispielsweise Carbamoyl, durch Hydroxy, Amino, oder gegebenenfalls substituiertes Phenyl monosubstituiertes, durch Niederalkyl mono- oder disubstituiertes oder durch 4- bis 7-gliedriges Alkylen bzw. 3-Aza-, 3-Niederalkylaza-, 3-Oxo- oder 3-Thiaalkylen disubstituiertes Carbamoyl. Als Beispiele sind Carbamoyl, N-Mono- oder N,N-Diniederalkylcarbamoyl, wie N-Methyl-, N-Ethyl-, N,N-Dimethyl-, N,N-Diethyl- oder N,N-Dipropylcarbamoyl, Pyrrolidino- oder Piperidino-carbonyl, Morpholino-, Piperazino- bzw. 4-Methylpiperazino- sowie Thiomorpholinocarbonyl, Anilinocarbonyl oder durch Niederalkyl, Niederalkoxy und/oder Halogen substituiertes Anilinocarbonyl zu nennen.

In der vorliegenden Beschreibung sind unter "niederen" organischen Resten und Verbindungen vorzugsweise solche zu verstehen, die bis und mit 7, vor allem bis und mit 4 Kohlenstoffatome (C-Atome) enthalten.

Die vor- und nachstehend verwendeten Allgemeindefinitionen haben im Rahmen der vorliegenden Anmeldung in erster Linie die folgenden Bedeutungen: Halogen ist z.B. Halogen bis und mit Atomnummer 35, wie Fluor, Chlor

oder Brom, ferner Iod.

Niederalkyl ist z.B. Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, sec.-Butyl, tert.-Butyl, ferner ein Pentyl-, Hexyl oder Heptylrest.

Niederalkoxy ist z.B. Methoxy, Ethoxy, n-Propyloxy, Isopropyloxy, n-Butyloxy, Isobutyloxy, sec.-Butyloxy oder tert.-Butyloxy.

Niederalkylthio ist z.B. Methyl-, Ethyl-, n-Propyl-, Isopropyl-, n-Butyl-, Isobutyl-, sec.-Butyl oder tert.-Butylthio.

Phenylniederalkoxy ist z.B. Phenylmethoxy, Phenylethoxy oder Phenylpropyloxy.

Phenylniederalkylthio ist z.B. Benzyl-, Phenylethyl- oder Phenylpropylthio.

Hydroxyniederalkoxy ist z.B. Hydroxyethoxy, Hydroxypropyloxy oder 1,2-Dihydroxypropyloxy.

Niederalkoxyniederalkoxy ist z.B. Methoxyethoxy, Ethoxyethoxy, Methoxypropyloxy oder Methoxybutyloxy.

Phenylniederalkoxyniederalkoxy ist z.B. 2-Benzyloxyethoxy oder 2-(2-Phenylethoxy)-ethoxy.

Niederalkanoyloxy ist z.B. Acetyl-, Propionyl-, Butyryl-, Iso-, sec- oder tert.-Butyryloxy.

Niederalkylen ist z.B. geradkettig, wie Methylen, Ethylen, 1,3-Propylen oder 1,4-Butylen, oder verzweigt, wie 1,2-Propylen, 1,2- oder 1,3-(2-Methyl)-propylen oder 1,2-Butylen.

Niederalkyliden weist ein tertiäres oder insbesondere ein quartäres C-Atom auf und ist z.B. Ethyliden oder 1,1- oder 2,2-Propyliden, ferner

1,1- oder 2,2-Butyliden oder 1,1-, 2,2- oder 3,3-Pentyliden.

Niederalkenylen ist z.B. Ethenylen, 1,2- oder 1,3-Propenylen oder 1,2-, 1,3- oder 1,4-Buten-2-ylen.

Niederalkenyliden ist z.B. Ethenyliden, 1,1-Propen-1-yliden, 1,1-Propen-2-yliden, ferner ein Butenyliden, wie 1,1-Buten-3-yliden.

Cycloalkylen ist z.B. Cyclopropylen, 1,2- oder 1,3-Cyclobutylen, 1,2-, 1,3- oder 1,4-Cyclopentylen, ferner ein Cyclohexylen.

Cycloalkyliden ist z.B. Cyclopropyliden, Cyclobutyliden, Cyclopentyliden oder Cyclohexyliden.

Cycloalkyl-niederalkyliden ist z.B. ein Cyclopropyl-, Cyclobutyl-, Cyclopentyl- oder Cyclohexyl-methylen, -ethyliden oder -propyliden, ferner ein Cyclohexyl-butyliden.

Carboxyniederalkoxy ist z.B. Carboxymethoxy, 2-Carboxyethoxy, 2-, 3-Carboxypropyloxy, 1-Carboxy-2-propyloxy, 2-, 3- oder 4-Carboxy-n-butyl-oxy, 1-Carboxy-2-methyl-propyl-3-oxy oder 1-Carboxy-2-methyl-propyl-2-oxy.

Niederalkoxycarbonyl-niederalkoxy enthält jeweils im Niederalkoxyteil unabhängig voneinander die vorstehend unter Niederalkoxy aufgeführten Bedeutungen.

Salze von erfindungsgemässen Verbindungen der Formel IIIf sind vorzugsweise pharmazeutisch verwendbare Salze, wie pharmazeutisch verwendbare Säureadditionssalze, und/oder, wenn  $R_3$  Carboxy bedeutet und/oder  $R_1$  und  $R_2$  unabhängig voneinander durch Hydroxy substituiertes Phenyl bzw. Heteroaryl darstellen, innere Salze oder Salze mit Basen. Geeignete Säureadditionssalze sind beispielsweise Salze mit anorganischen Säuren, wie Mineralsäure, mit Sulfaminsäuren, wie Cyclohexylsulfaminsäure, mit organischen Carbonsäuren, wie Niederalkancarbonsäuren, gegebenenfalls ungesättigte Dicarbonsäuren, mit durch Hydroxy und/oder Oxo substituierten Carbonsäuren oder mit Sulfonsäuren, beispielsweise Sulfate oder Hydrohalogenide, wie Hydrobromide oder Hydrochloride, Oxalate, Malonate, Fumarate oder Maleinate, Tartrate, Pyruvate oder Citronate, Sulfonate, wie Methan-, Benzol- oder p-

Toluolsulfonate.

Geeignete Salze mit Basen sind beispielsweise Alkali- oder Erdalkalimetallsalze, z.B. Natrium-, Kalium- oder Magnesiumsalze, pharmazeutisch verwendbare Uebergangsmetallsalze, wie Zink- oder Kupfersalze, oder Salze mit Ammoniak oder von substituierten organischen Aminen, wie cyclische Amine, z.B. Morpholin, Thiomorpholin, Piperidin, Pyrrolidin, wie Mono-, Di- bzw. Triniederalkylamine oder Mono-, Di- bzw. Trihydroxyniederalkylamine, z.B. Mono-, Di- bzw. Triethanolamin. Mononiederalkylamine sind beispielsweise Ethyl- oder tert.-Butylamin. Diniederalkylamine sind z.B. Diethyl- oder Diisopropylamin, und als Triniederalkylamin kommt z.B. Triethylamin in Betracht.

Die neuen Verbindungen der Formel IIIf und ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze weisen wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf. Insbesondere besitzen sie, z.B. bei lokaler Anwendung, eine ausgeprägte antiinflammatorische Wirkung.

Diese Eigenschaft lässt sich beispielsweise nach der von G. Tonelli, L. Thibault, *Endocrinology* 77, 625 (1965) entwickelten Methode durch Hemmung des mit Crotonöl induzierten Rattenohroedems bei der Normalratte im Dosisbereich von etwa 1 bis etwa 100 mg/ml nachweisen.

Die erfindungsgemässen Verbindungen der Formel IIIf sind daher als Arzneimittel, insbesondere externe (topische) Hautphlogostatika für die Behandlung entzündlicher Dermatosen jeglicher Genese, wie bei leichten Hautirritationen, Kontaktdermatitis, Exanthemen, Verbrennungen, sowie als Schleimhautphlogostatika für die Behandlung von Mukosaentzündungen, z.B. der Augen, Nase, Lippen, Mund, Genital-, Analregion, geeignet.

Die vorliegende Erfindung betrifft ebenfalls die Verwendung der erfindungsgemässen Verbindungen und deren Salze sowie pharmazeutische Präparate, die diese enthalten, und deren Verwendung zur Behandlung von Entzündungen, z.B. von entzündlichen Erkrankungen unterschiedlichster Genese, sowie zur Herstellung von Arzneimitteln.

Die Erfindung betrifft z.B. Verbindungen der Formel IIIIf, worin  $R_1$  und  $R_2$  unabhängig voneinander Phenyl, Pyrrolyl, Pyridyl, 1-Oxidopyridyl oder Pyrimidyl bedeutet, welche jeweils unsubstituiert oder durch Halogen, Niederalkyl, Hydroxy, Niederalkoxy und/oder Niederalkanoyloxy substituiert sein können, und jeweils A Niederalkylen, Niederalkyliden, Niederalkenylen, Niederalkenyliden, Cycloalkylen, Cycloalkyliden oder Cycloalkyl-niederalkyliden darstellen, und  $R_3$  Carboxy, mit einem Niederalkanol, 3- bis 8-gliedrigem Cycloalkanol, Phenol, einem Hydroxypyridin, einem substituierten Phenol bzw. Hydroxypyridin verestertes Carboxy, Carbamoyl oder durch Hydroxy, Amino, Phenyl oder substituiertes Phenyl mono-substituiertes, durch Niederalkyl mono- oder disubstituiertes oder durch 4- bis 7-gliedriges Alkylen bzw. 3-Aza-, 3-Niederalkylaza-, 3-Oxa- oder 3-Thialkylen disubstituiertes Carbamoyl bedeutet, wobei ein Niederalkanol bzw. Cycloalkanol unsubstituiert oder durch Carboxy, Carbamoyl oder durch Hydroxy, Amino, Phenyl oder substituiertes Phenyl mono-substituiertes, durch Niederalkyl mono- oder disubstituiertes oder durch 4- bis 7-gliedriges Alkylen bzw. 3-Aza-, 3-Niederalkylaza-, 3-Oxa- oder 3-Thiaalkylen disubstituiertes Carbamoyl bedeutet, wobei ein Niederalkanol bzw. Cycloalkanol unsubstituiert oder durch Hydroxy, Mercapto, gegebenenfalls substituiertes Phenyl, Niederalkoxy, gegebenenfalls im Phenylteil substituiertes Phenylniederalkoxy, Niederalkylthio, gegebenenfalls im Phenylteil substituiertes Phenylniederalkylthio, Hydroxyniederalkoxy, Niederalkoxyniederalkoxy, gegebenenfalls im Phenylteil substituiertes Phenylniederalkoxyniederalkoxy, Carboxyniederalkoxy, Niederalkoxycarbonyl-niederalkoxy, gegebenenfalls substituiertes Phenyl aufweisendes Niederalkoxycarbonyl-niederalkoxy oder Niederalkanoyloxy und substituiertes Phenyl, Phenol bzw. Hydroxypyridin jeweils durch Niederalkyl, Niederalkoxy, Halogen und/oder Trifluormethyl substituiert sein kann, ihre Isomeren sowie ihre Salze.

Die Erfindung betrifft beispielsweise Verbindungen der Formel IIIIf, worin einer der Reste  $R_1$  und  $R_2$  Pyridyl oder 1-Oxido-pyridyl, die unsubstituiert und/oder jeweils durch Halogen, Hydroxy, Niederalkyl, Niederalkoxy und/oder Niederalkanoyloxy substituiert sein können, und der andere Phenyl, Pyridyl oder 1-Oxidopyridyl, die unsubstituiert und/oder jeweils durch

Halogen, Hydroxy, Niederalkyl, Niederalkoxy und/oder Niederalkanoyloxy substituiert sein können, bedeutet, A Niederalkylen mit bis und mit 4 C-Atomen, Niederalkyliden mit bis und mit 7 C-Atomen, Niederalkenylen mit bis und mit 4 C-Atomen, Niederalkenyliden mit bis und mit 7 C-Atomen, 3- bis 8-gliedriges Cycloalkylen, 3- bis 8-gliedriges Cycloalkyliden oder Cycloalkyl-niederalkyliden mit bis und mit 7 C-Atomen im Alkylidenteil und mit einem 3- bis 8-gliedrigem Cycloalkylteil bedeutet und  $R_3$  Carboxy, mit einem Niederalkanol, einem 3- bis 8-gliedrigem Cycloalkanol, Phenol oder einem substituierten Phenol verestertes Carboxy, Carbamoyl, N-Mono-, N,N-Diniederalkylcarbamoyl, Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino-, Piperazino-, 4-Niederalkyl-piperazino-, Thiomorpholino-, Anilino- oder durch Niederalkyl, Niederalkoxy und/oder Halogen substituiertes Anilincarboxyl darstellt, wobei das Niederalkanol bzw. Cycloalkanol unsubstituiert oder durch Hydroxy, Mercapto, Phenyl, substituiertes Phenyl, Niederalkoxy, Phenylniederalkoxy, im Phenylteil substituiertes Phenylniederalkoxy, Niederalkylthio, Phenylniederalkylthio, im Phenylteil substituiertes Phenylniederalkylthio, Hydroxyniederalkoxy, Niederalkoxyniederalkoxy, Phenylniederalkoxyniederalkoxy, im Phenylteil substituiertes Phenylniederalkoxyniederalkoxy, Carboxyniederalkoxy, Niederalkoxycarbonyl-niederalkoxy, gegebenenfalls substituiertes Phenyl aufweisendes Niederalkoxycarbonyl-niederalkoxy oder Niederalkanoyloxy und substituiertes Phenol bzw. Phenyl jeweils durch Niederalkyl, Niederalkoxy, Halogen und/oder Trifluormethyl substituiert sein kann, ihre Isomeren sowie ihre Salze.

Die Erfindung betrifft beispielsweise Verbindungen der Formel IIIf, worin einer der Reste  $R_1$  und  $R_2$  Phenyl oder durch Halogen mit Atomnummer bis und mit 35, Hydroxy, Niederalkyl mit bis und mit 4 C-Atomen und/oder Niederalkoxy mit bis und mit 4 C-Atomen substituiertes Phenyl bedeutet und der andere Pyridyl oder 1-Oxido-pyridyl bedeutet, die jeweils unsubstituiert oder durch Halogen mit Atomnummer bis und mit 35, Hydroxy und/oder Niederalkoxy mit bis und mit 4 C-Atomen substituiert sein können, A Niederalkylen mit bis und mit 4 C-Atomen, Niederalkyliden mit bis und mit 7 C-Atomen, Niederalkenyliden mit bis und mit 7 C-Atomen, oder 3- bis 8-gliedriges Cycloniederalkyliden darstellen und  $R_3$  Carboxy,

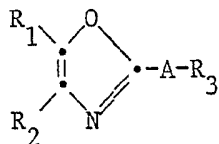
Niederalkoxycarbonyl mit bis und mit 5 C-Atomen, Carbamoyl, N-Mononiederalkyl-carbamoyl mit bis und mit 4 C-Atomen im Niederalkyl oder N,N-Diniederalkyl-carbamoyl jeweils mit bis und mit 4 C-Atomen in Niederalkyl bedeuten, wobei das Niederalkoxycarbonyl durch Niederalkanoyloxy mit bis und mit 5 C-Atomen substituiert sein kann, ihre Isomeren sowie ihre Salze.

Die Erfindung betrifft in allererster Linie Verbindungen der Formel IIIf, worin einer der Reste  $R_1$  und  $R_2$  Phenyl oder durch Halogen mit Atomnummer bis und mit 35, Hydroxy oder Niederalkoxy mit bis und mit 4 C-Atomen substituiertes Phenyl bedeutet und der andere Pyridyl oder 1-Oxopyridyl darstellt, A ein quartäres C-Atom aufweisendes Niederalkyliden mit bis und mit 4 C-Atomen, wobei das quartäre C-Atom direkt an den Oxazolring gebunden ist, bedeutet, und  $R_3$  Niederalkoxycarbonyl mit bis und mit 5 C-Atomen darstellt, ihre Isomeren sowie ihre Salze.

Die Erfindung betrifft namentlich die in den Beispielen genannten Verbindungen und ihre Salze, insbesondere pharmazeutisch verwendbare Salze von solchen Verbindungen mit salzbildenden Gruppen, sowie die in den Beispielen aufgeführten Herstellungsverfahren.

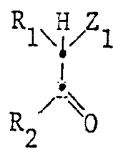
Die neuen Verbindungen der Formel IIIf oder deren Salze lassen sich in an sich bekannter Weise herstellen.

Beispielsweise erhält man ein Oxazol der Formel



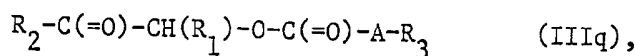
(IIIf)

durch Umsetzung von Verbindungen der Formel



(IIIId),

worin  $Z_1$  gegebenenfalls reaktionsfähiges verestertes Hydroxy bedeutet, mit einer Carbonsäure der Formel  $R_3-A-COOH$  (IIIp), einem funktionellen Derivat oder Salz davon, wie einem entsprechenden Anhydrid, z.B. einem Halogencarbonylderivat, gegebenenfalls über eine Verbindung der Formel



und mit Ammoniak.

In den vorstehend beschriebenen Verfahren kann das Ammoniak, welches überwiegend im Ueberschuss zugegeben wird, auch in Form eines Ammoniak abgebenden Mittels eingesetzt werden, wobei die Freisetzung bei erhöhter Temperatur und gegebenenfalls unter Druck erfolgt. Als Ammoniak abgebende Mittel kommen z.B. Ammoniumsalze von Niederalkancarbonsäuren, vorzugsweise Ammoniumacetat, oder einer Carbonsäure der Formel  $R_3-A-COOH$ , ferner ein geeignetes Niederalkancarbonsäureamid, insbesondere Formamid, in Frage.

Eine erfindungsgemäss erhältliche Verbindung kann in üblicher Weise in eine andere Verbindung der Formel IIIf überführt werden.

So kann man in erfindungsgemäss erhältlichen Verbindungen der Formel IIIf freie und veresterte Carboxygruppen  $R_3$  ineinander umwandeln.

Eine freie Carboxylgruppe  $R_3$  lässt sich beispielsweise in üblicher Weise, z.B. durch Behandeln mit einem Diazoniederalkan, Diniederalkyl-formamidacetal, Alkylhalogenid oder Triniederalkyl-oxonium-, Triniederalkylcarboxonium- oder Diniederalkylcarboniumsalze,

wie Hexachloroantimonat oder Hexafluorophosphat, oder vor allem durch Umsetzung mit dem entsprechenden Alkohol oder einem reaktionsfähigen Derivat, wie einem Carbon-, Phosphorig-, Schweflig- oder Kohlensäure-ester, z.B. einem Niederalkancarbonsäureester, Triniederalkylphosphit, Diniederalkylsulfid oder dem Pyrocarbonat, oder einem Mineralsäure- oder Sulfonsäureester, z.B. dem Chlor- oder Bromwasserstoffsäure- oder Schwefelsäure-, Benzolsulfonsäure-, Toluolsulfonsäure- oder Methansulfonsäureester, des entsprechenden Alkohols oder einem davon abgeleiteten Olefin, zu einer veresterten Carboxylgruppe  $R_3$  verestern.

Die Umsetzung mit dem entsprechenden Alkohol selbst kann vorteilhaft in Gegenwart eines sauren Katalysators erfolgen, wie einer Protonensäure, z.B. von Chlor- oder Bromwasserstoff-, Schwefel-, Phosphor-, Bor-, Benzolsulfon- und/oder Toluolsulfonsäure, oder eine Lewissäure, z.B. von Bortrifluorid-Etherat, in einem inerten Lösungsmittel, insbesondere einem Ueberschuss des eingesetzten Alkohols und erforderlichenfalls in Gegenwart eines wasserbindenden Mittels und/oder unter destillativer, z.B. azeotroper, Entfernung des Reaktionswassers und/oder bei erhöhter Temperatur.

Die Umsetzung mit einem reaktionsfähigen Derivat des entsprechenden Alkohols kann in üblicher Weise durchgeführt werden, ausgehend von einem Carbon-, Phosphorig-, Schweflig- oder Kohlensäureester beispielsweise in Gegenwart eines sauren Katalysators, wie eines der vorstehend genannten, in einem inerten Lösungsmittel, wie einem aromatischen Kohlenwasserstoff, z.B. in Benzol oder Toluol, oder einem Ueberschuss des eingesetzten Alkoholderivates oder des entsprechenden Alkohols. Ausgehend von einem Mineralsäure- oder Sulfonsäureester setzt man die zu veresternde Säure vorteilhaft in Form eines Salzes, z.B. des Natrium- oder Kaliumsalzes, und arbeitet erforderlichenfalls in Gegenwart eines basischen Kondensationsmittels,

wie einer anorganischen Base, z.B. von Natrium- oder Kalium- oder Calciumhydroxid oder -carbonat, oder einer tertiären organischen Stickstoffbase, z.B. von Triethylamin oder Pyridin, und/oder in einem inerten Lösungsmittel, wie einer der vorstehend tertiären Stickstoffbasen oder eines polaren Lösungsmittels, z.B. in Dimethylformamid und/oder bei erhöhter Temperatur.

Die Reaktion mit einem Diniederalkyl-formamidacetal, wie Dimethyl-formamidacetal, erfolgt gegebenenfalls unter Erwärmen, während die Umsetzung mit einem Alkylhalogenid in Gegenwart einer Base, wie einem Amin, z.B. Triethylamin, durchgeführt wird.

Die Umsetzung mit einem Olefin kann beispielsweise in Gegenwart eines sauren Katalysators, z.B. einer Lewissäure, wie Bortrifluorid, einer Sulfonsäure, z.B. von p-Toluolsulfonsäure, oder vor allem eines basischen Katalysators, z.B. von Natrium- oder Kaliumhydroxid, vorteilhaft in einem inerten Lösungsmittel, wie einem Ether, z.B. Diethylether oder Tetrahydrofuran, erfolgen.

Die vorstehend beschriebenen Umwandlungen freier in veresterte Carboxylgruppen  $R_3$  können aber auch so durchgeführt werden, dass man eine Verbindung der Formel IIIIf, worin  $R_3$  Carboxyl ist, zunächst in üblicher Weise in ein reaktionsfähiges Derivat, beispielsweise mittels eines Halogenides des Phosphors oder Schwefels, z.B. mittels Phosphortrichlorid oder -bromid, Phosphorpentachlorid oder Thionylchlorid, in ein Säurehalogenid oder durch Umsetzung mit einem entsprechenden Alkohol in einen reaktiven Ester, d.h. Ester mit elektronenanziehenden Strukturen, wie den Ester mit Phenol, Thiophenol, p-Nitrophenol oder Cyanmethylalkohol, überführt und das erhaltene reaktionsfähige Derivat dann in üblicher Weise z.B. wie nachstehend für die Umesterung bzw. gegenseitige Umwandlung veresteter Carboxylgruppen  $R_3$  beschrieben, mit einem entsprechenden Alkohol zu der gewünschten Gruppe  $R_3$  umsetzt.

Eine veresterte Carboxylgruppe  $R_3$  kann in üblicher Weise, z.B. durch Hydrolyse in Gegenwart eines Katalysators, beispielsweise eines basischen oder sauren Mittels, wie einer starken Base, z.B. von Natrium- oder Kaliumhydroxid, oder einer Mineralsäure, z.B. von Salzsäure, Schwefelsäure oder Phosphorsäure, zur freien Carboxylgruppe  $R_3$  überführt werden.

Eine veresterte Carboxylgruppe  $R_3$  kann ferner in üblicher Weise, z.B. durch Umsetzung mit einem Metallsalz, wie dem Natrium- oder Kaliumsalz, eines entsprechenden Alkohols oder mit diesem selbst in Gegenwart eines Katalysators, beispielsweise einer starken Base, z.B. von Natrium- oder Kaliumhydroxid, oder einer starken Säure, wie einer Mineralsäure, z.B. von Salzsäure, Schwefelsäure oder Phosphorsäure, oder einer organischen Sulfonsäure, z.B. von p-Toluolsulfonsäure, oder einer Lewissäure, z.B. von Bortrifluorid-Etherat, zu einer anderen veresterten Carboxylgruppe  $R_3$  umgeestert werden.

Weiterhin kann man freies Carboxy bzw. reaktionsfähig funktionelle Carboxyderivate durch Solvolyse mit Ammoniak oder einem primären bzw. sekundären Amin, wobei auch Hydroxylamine bzw. Hydrazine eingesetzt werden können, in üblicher Weise unter Dehydratisierung, gegebenenfalls in Anwesenheit eines Kondensationsmittels, in eine gewünschte amidierte Form überführen. Als Kondensationsmittel werden vorzugsweise Basen verwendet, beispielsweise anorganische Basen, wie Alkalimetallhydroxide, z.B. Natrium- oder Kaliumhydroxid, organische Stickstoffbasen, wie tert.-Amine, z.B. Pyridin, Tributylamin oder N-Dimethylanilin, oder Tetrahalogensilane, wie Tetrachlorsilan. Ebenso kann man in erfindungsgemäss erhältlichen Verbindungen der Formel IIIIf, worin  $R_3$  amidiertes Carboxy bedeutet, nach an sich bekannten Methoden die Amidbindung spalten und so das Carbamoyl in freies Carboxy überführen. Hierzu arbeitet man in Gegenwart eines Katalysators, beispielsweise

einer Base, wie eines Alkalimetall- oder Erdalkalimetallhydroxides oder -carbonates, z.B. Natrium-, Kalium- oder Calciumhydroxid oder -carbonat, oder einer Säure, wie einer Mineralsäure, z.B. Salzsäure, Schwefelsäure oder Phosphorsäure.

Enthält mindestens einer der Substituenten  $R_1$ ,  $R_2$  und  $R_3$  als zusätzlichen Substituenten Hydroxy, so lässt sich dieser nach an sich bekannter Weise verethern. Die Umsetzung mit einer Alkoholkomponente, z.B. mit einem Niederalkanol, wie Ethanol, in Gegenwart von Säuren, z.B. Mineralsäure, wie Schwefelsäure, oder von Dehydratisierungsmitteln, wie Dicyclohexylcarbodiimid, führt zu Niederalkoxy. Phenole bzw. deren Salze lassen sich z.B. in Gegenwart von Basen, wie Alkalimetallhydroxiden oder -carbonaten, z.B. Natriumhydroxid oder Kaliumcarbonat, mit Hilfe von Diniederalkylsulfaten, Diazoniederalkanen oder Alkyl- bzw. Arylhalogeniden in entsprechende Niederalkylphenylether bzw. Arylphenylether überführen. Umgekehrt kann man Ether in Alkohole spalten. So entstehen z.B. aus Alkoxyarylverbindungen aromatische Alkohole, indem man die Etherspaltung mittels Säuren, wie Mineralsäuren, z.B. Halogenwasserstoffsäure, wie Bromwasserstoffsäure, oder wie Lewissäuren, z.B. Halogeniden von Elementen der 3. Hauptgruppe, wie Bortribromid, oder mittels Basen, z.B. Niederalkylaminen, wie Methylamin, durchführt.

Weiterhin lässt sich Hydroxy in Niederalkanoyloxy umwandeln, beispielsweise durch Umsetzung mit einer gewünschten Niederalkancarbonsäure, wie Essigsäure oder einem reaktionsfähigen Derivat davon, beispielsweise in Gegenwart einer Säure, wie eine Protonsäure, z.B. Chlor-, Bromwasserstoff-, Schwefel-, Phosphor- oder einer Benzolsulfonsäure, in Gegenwart einer Lewissäure, z.B. von Bortrifluorid-Etherat, oder in Gegenwart eines wasserbindenden Mittels. Umgekehrt kann verestertes Hydroxy, z.B. durch Basen-Katalyse, zu Hydroxy solvolysiert werden.

Erhaltene freie Verbindungen der Formel IIIf können in an sich bekannter Weise in Salze überführt werden. Hydroxy aufweisende Gruppen  $R_1$  bzw.  $R_2$  sowie Carboxy  $R_3'$  werden mit entsprechenden Basen, wie Alkalimetallhydroxiden, in die eingangs aufgeführten Salze mit Basen, oder durch Behandeln mit einer wie vorstehend aufgeführten, Säureadditionssalze bildenden Säure in Säureadditionssalze umgewandelt werden.

Erhaltene Salze können in an sich bekannter Weise in die freien Verbindungen umgewandelt werden, z.B. durch Behandeln mit einem sauren Reagenz, wie einer Mineralsäure, bzw. einer Base, z.B. Alkalihydroxid.

Infolge der engen Beziehung zwischen der neuen Verbindung in freier Form und in Form ihrer Salze sind im vorausgegangenen und nachfolgend unter der freien Verbindung oder ihren Salzen sinn- und zweckgemäss gegebenenfalls auch die entsprechenden Salze bzw. die freie Verbindung zu verstehen.

Die neue Verbindung kann, je nach der Wahl der Ausgangsstoffe und Arbeitsweisen, in Form eines der möglichen Isomeren oder als Gemische derselben vorliegen.

Die neue Verbindung einschliesslich ihrer Salze kann auch in Form ihrer Hydrate erhalten werden oder andere zur Kristallisation verwendete Lösungsmittel einschliessen.

Die neuen Verbindungen können, je nach der Wahl der Ausgangsstoffe und Arbeitsweisen, in Form eines der möglichen Isomeren oder als Gemische derselben, z.B. je nach der Anzahl der asymmetrischen Kohlenstoffatome als reine optische Isomere, wie Antipoden, oder als Isomerengemische, wie Racemate, Diastereoisomerengemische oder Racematgemische, ferner als Tautomere vorliegen.

Erhaltene Diastereomergemische und Racematgemische können auf Grund der physikalisch-chemischen Unterschiede der Bestandteile in bekannter Weise in die reinen Isomeren, Diastereomeren oder Racemate aufgetrennt werden, beispielsweise durch Chromatographie und/oder fraktionierte Kristallisation. Erhaltene Racemate lassen sich ferner nach bekannten Methoden in die optischen Antipoden zerlegen, beispielsweise durch Umkristallisation aus einem optisch aktiven Lösungsmittel, mit Hilfe von Mikroorganismen oder durch Umsetzung eines sauren Endstoffes mit einer mit der racemischen Säure Salze bildenden optisch aktiven Base und Trennung der auf diese Weise erhaltenen Salze, z.B. auf Grund ihrer verschiedenen Löslichkeiten, in die Diastereomeren, aus denen die Antipoden durch Einwirkung geeigneter Mittel freigesetzt werden können, zerlegt. Vorteilhaft isoliert man den wirksameren der beiden Antipoden.

Die Erfindung betrifft auch diejenigen Ausführungsformen des Verfahrens, nach denen man von einer auf irgendeiner Stufe des Verfahrens als Zwischenprodukt erhältlichen Verbindungen ausgeht und die fehlenden Schritte durchführt oder einen Ausgangsstoff in Form eines Salzes verwendet oder insbesondere unter den Reaktionsbedingungen bildet.

Bei den pharmazeutischen Präparaten, welche die erfindungsgemäße Verbindung oder pharmazeutisch verwendbaren Salze davon enthalten, handelt es sich vorzugsweise um solche zur topischen Anwendung an Warmblüter(n), wobei der pharmakologische Wirkstoff allein oder zusammen mit einem pharmazeutisch anwendbaren Trägermaterial enthalten ist. Die tägliche Dosierung des Wirkstoffs hängt von dem Alter und dem individuellen Zustand sowie von der Applikationsweise ab. Entsprechende Mittel mit einem Konzentrationsbereich von etwa 1 bis etwa 10 % G/G, z.B. in Form von Cremes, Salben oder Lösungen, können beispielsweise 2 bis 3 x täglich appliziert werden.

Als topisch anwendbare pharmazeutische Präparate kommen in erster Linie Cremes, Salben, Pasten, Schäume, Tinkturen und Lösungen in Frage, die von etwa 0,1 bis etwa 10 % des Wirkstoffs enthalten.

Cremes sind Öl-in-Wasser Emulsionen, die mehr als 50 % Wasser aufweisen. Als ölige Grundlage verwendet man in erster Linie Fettalkohole, z.B. Lauryl-, Cetyl- oder Stearylalkohol, Fettsäuren, z.B. Palmitin- oder Stearinsäure, flüssige bis feste Wachse, z.B. Isopropylmyristat, Wollwachs oder Bienenwachs, und/oder Kohlenwasserstoffe, z.B. Vaseline (Petrolatum) oder Paraffinöl. Als Emulgatoren kommen oberflächenaktive Substanzen mit vorwiegend hydrophilen Eigenschaften in Frage, wie entsprechende nichtionische Emulgatoren, z.B. Fettsäureester von Polyalkoholen oder Ethylenoxidaddukte davon, wie Polyglycerinfettsäureester oder Polyoxyethylensorbitanfettsäureester (Tweens), ferner Polyoxyethylenfettalkoholether oder -fettsäureester, oder entsprechende ionische Emulgatoren, wie Alkalimetallsalze von Fettalkoholsulfaten, z.B. Natriumlaurylsulfat, Natriumcetylsulfat oder Natriumstearylsulfat, die man üblicherweise in Gegenwart von Fettalkoholen, z.B. Cetylalkohol oder Stearylalkohol, verwendet. Zusätze zur Wasserphase sind u.a. Mittel, welche die Austrocknung der Creme vermindern, z.B. Polyalkohole, wie Glycerin, Sorbit, Propylenglykol und/oder Polyethylenglykole, ferner Konservierungsmittel, Riechstoffe, etc.

Salben sind Wasser-in-Öl-Emulsionen, die bis zu 70 %, vorzugsweise jedoch von etwa 20 % bis etwa 50 % Wasser oder wässrige Phasen enthalten. Als Fettphase kommen in erster Linie Kohlenwasserstoffe, z.B. Vaseline, Paraffinöl und/oder Hartparaffine in Frage, die zur Verbesserung des Wasserbindungsvermögens vorzugsweise geeignete Hydroxyverbindungen, wie Fettalkohole oder Ester davon, z.B. Cetylalkohol oder Wollwachsalkohole bzw. Wollwachs, enthalten. Emulgatoren sind entsprechende lipophile Substanzen, wie Sorbitanfettsäureester (Spans), z.B. Sorbitanoleat und/oder Sorbitanisostearat. Zusätze zur Wasser-

phase sind u.a. Feuchthaltungsmittel, wie Polyalkohole, z.B. Glycerin, Propylenglykol, Sorbit und/oder Polyethylenglykol, sowie Konservierungsmittel, Riechstoffe, etc.

Fettsalben sind wasserfrei und enthalten als Grundlage insbesondere Kohlenwasserstoff, z.B. Paraffin, Vaseline und/oder flüssige Paraffine, ferner natürliches oder partialsynthetisches Fett, z.B. Kokosfettsäuretriglycerid, oder vorzugsweise gehärtete Oele, z.B. hydriertes Erdnuss- oder Rizinusöl, ferner Fettsäurepartialester des Glycerins, z.B. Glycerinmono- und -distearat, sowie z.B. die im Zusammenhang mit den Salben erwähnten, die Wasseraufnahmefähigkeit steigernden Fettalkohole, Emulgatoren und/oder Zusätze.

Pasten sind Cremen und Salben mit sekretabsorbierenden Puderbestandteilen, wie Metalloxiden, z.B. Titanoxid oder Zinkoxid, ferner Talk und/oder Aluminiumsilikate, welche die Aufgabe haben, vorhandene Feuchtigkeit oder Sekrete zu binden.

Schäume werden z.B. aus Druckbehältern verabreicht und sind in Aerosolform vorliegende flüssige Oel-in-Wasser-Emulsionen, wobei halogenierte Kohlenwasserstoffe, wie Chlorfluorniederalkane, z.B. Dichlordifluormethan und Dichlortetrafluorethan, als Treibmittel verwendet werden. Als Oelphase verwendet man u.a. Kohlenwasserstoffe, z.B. Paraffinöl, Fettalkohole, z.B. Cetylalkohol, Fettsäureester, z.B. Isopropylmyristat, und/oder andere Wachse. Als Emulgatoren verwendet man u.a. Gemische von solchen mit vorwiegend hydrophilen Eigenschaften, wie Polyoxyethylen-sorbitan-fettsäureester (Tweens), und solchen mit vorwiegend lipophilen Eigenschaften, wie Sorbitan-fettsäureester (Spans). Dazu kommen die üblichen Zusätze, wie Konservierungsmittel, etc.

Tinkturen und Lösungen weisen meistens eine wässrig-äthanolische Grundlage auf, der u.a. Polyalkohole, z.B. Glycerin, Glykole und/oder Polyethylenglykol, als Feuchthaltemittel zur Herabsetzung der Ver-

dunstung, und rückfettende Substanzen, wie Fettsäureester mit niedrigen Polyethylenglykolen, d.h. im wässrigen Gemisch lösliche, lipophile Substanzen als Ersatz für die der Haut mit dem Aethanol entzogenen Fettsubstanzen, und, falls notwendig, andere Hilft- und Zusatzmittel beigegeben sind.

Die Herstellung der topisch verwendbaren pharmazeutischen Präparate erfolgt in an sich bekannter Weise, z.B. durch Lösen oder Suspendieren des Wirkstoffs in der Grundlage oder in einem Teil davon, falls notwendig. Bei Verarbeitung des Wirkstoffs als Lösung wird dieser in der Regel vor der Emulgierung in einer der beiden Phasen gelöst; bei Verarbeitung als Suspension wird er nach der Emulgierung mit einem Teil der Grundlage vermischt und dann dem Rest der Formulierung beigegeben.

Die nachfolgenden Beispiele illustrieren die oben beschriebene Erfindung, sie sollen jedoch diese in ihrem Umfang in keiner Weise einschränken. Temperaturen sind in Celsiusgraden angegeben.

Beispiel 1: Eine Lösung von 39,0 g 1-Phenyl-2-(3-pyridyl)-glyoxal (frisch destilliert) in 500 ml Methanol wird unter Rühren bei 0° portionenweise während 5 Stunden mit 2,5 g Natriumborhydrid versetzt. Nach beendeter Zugabe wird die Mischung noch 2 Stunden bei 0° gerührt, 15 Stunden bei 0° stengelassen und anschliessend mit 200 ml 2-n. Salzsäure versetzt. Man engt die Suspension unter vermindertem Druck zur Trockne ein, versetzt den Rückstand mit Eis und stellt durch Zugabe von 2-n. Natriumcarbonatlösung alkalisch. Die wässrige Suspension wird dreimal mit je 200 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten Ethylacetatlösungen werden mit 50 ml Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck bei 40° eingedampft. Der Rückstand, ein braunes Oel, wird an 500 g Kieselgel chromatographiert. Die Fraktionen 1 und 2, eluiert mit je 1000 ml Toluol-Ethylacetat (1:1), enthalten den Ausgangsstoff (1-Phenyl-2-(3-pyridyl)-glyoxal). Die Fraktionen 3 und 4, eluiert mit je 1000 ml Toluol-Ethyl-

acetat (1:1), werden vereinigt und unter vermindertem Druck zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird aus Ether-Petrolether kristallisiert. Das  $\alpha$ -Hydroxy-benzyl-(3-pyridyl)-keton schmilzt bei 109 - 111°. Die Fraktionen 5 und 6, eluiert mit je 1000 ml Toluol-Ethylacetat (1:1), werden verworfen. Die Fraktionen 7 - 14, eluiert mit je 1000 ml Toluol-Ethylacetat (40:60), werden vereinigt und unter vermindertem Druck zur Trockne eingedampft. Den Rückstand kristallisiert man aus Ether-Petrolether. Das  $\alpha$ -Hydroxy-phenyl-[(3-pyridyl)-methyl]-keton schmilzt bei 93 bis 95°.

Beispiel 2: Eine Mischung von 6,0 g  $\alpha$ -Hydroxyphenyl-[(3-pyridyl)-methyl]-keton und 1 ml Triethylamin in 80 ml wasserfreiem Benzol wird unter Rühren und Einleiten von Stickstoff bei 10° mit einer Lösung von 6,0 g Dimethyl-malonsäure-mono-ethylester-chlorid in 30 ml wasserfreiem Benzol während 20 Minuten versetzt drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt, mit 30 ml Ethylacetat und 90 ml Wasser versetzt und nochmals eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Man trennt die wässrige Phase ab und wäscht sie zweimal mit je 20 ml Ethylacetat. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 30 ml gesättigter Kochsalzlösung, 30 ml 2-n. Kaliumbicarbonat und nochmals 30 ml gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeengt. Den Rückstand, ein Öl, chromatographiert man an 200 g Kieselgel. Die Fraktionen 1 bis 2, eluiert mit je 200 ml Chloroform, werden verworfen. Die Fraktionen 3 bis 9, eluiert mit Chloroform-Methanol (99:1), werden vereinigt und unter vermindertem Druck zur Trockne eingedampft. Der Rückstand, der Dimethyl-malonsäure-monoethylester- $[\alpha$ -benzoyl-(3-pyridyl-methyl)-ester liegt als Öl vor.

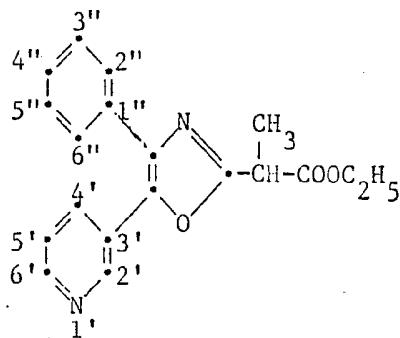
Analog wird erhalten: Methyl-malonsäure-mono-ethylester- $[\alpha$ -benzoyl-(3-pyridyl-methyl)-ester (Öl), ausgehend von  $\alpha$ -Hydroxy-phenyl-[(3-pyridyl)-methyl]-keton und Methylmalonsäure-mono-ethylester-chlorid.

Malonsäure-mono-ethylester-[ $\alpha$ -benzoyl-(3-pyridyl-methyl)-ester (Oel), ausgehend von  $\alpha$ -Hydroxy-phenyl-[(3-pyridyl)-methyl]-keton und Malonsäure-mono-ethylester-chlorid.

Beispiel 3: Eine Mischung von 3,1 g Dimethylmalonsäure-mono-ethylester-[ $\alpha$ -benzoyl-(3-pyridyl-methyl)-ester, 2,4 g Ammoniumacetat und 24 ml Eisessig wird unter Rühren 2 Stunden bei einer Badtemperatur von 140° gerührt. Man kühlt ab, giesst das Reaktionsgemisch auf 100 ml Eiswasser und stellt mit konzentrierter wässriger Ammoniaklösung auf pH 8,0. Man extrahiert dreimal mit je 70 ml Ethylacetat und wäscht die Ethylacetatextrakte zweimal mit je 20 ml Wasser. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck zur Trockne eingedampft. Den Rückstand chromatographiert man an 100 g Silikagel. Die Fraktionen 1 bis 7, eluiert mit je 100 ml Chloroform, werden verworfen. Die Fraktionen 8 und 9, eluiert mit je 100 ml Chloroform, werden vereinigt und unter vermindertem Druck zur Trockne eingedampft. Der Rückstand, ein Oel, wird mit Petrolether angerieben. Die ausgeschiedenen Kristalle werden abfiltriert und mit kaltem Petrolether nachgewaschen. Der 2-[4-Phenyl-5-(3-pyridyl)-oxazol-2-yl]-2-methyl-propionsäureethylester schmilzt bei 70 bis 71°.

Analog wird erhalten:

2-[4-Phenyl-5-(3-pyridyl)-oxazol-2-yl]-propionsäureethylester (Oel),



NMR (CDCl<sub>3</sub>): 8,85 (s, br, H-2'); 8,56 (d, br, H-6'); 7,87 (dt, H-4');

7,64 (m, H-2",6"); 7,35-7,45 (übrige aromatische H); 7,18 (dd, H-5');  
4,03 (q, CH-CH<sub>3</sub>); 1,70 (d, CH<sub>3</sub>CH),

ausgehend von Methyl-malonsäure-mono-ethylester-[ $\alpha$ -benzoyl-(3-pyridyl-methyl)-ester.

2-[4-Phenyl-5-(3-pyridyl)-oxazol-2-yl]-essigsäureethylester (Oel),  
NMR (CDCl<sub>3</sub>): 8,85 (s, br, H-2'); 8,56 (d, br, H-6'); 7,87 (dt, H-4');  
7,64 (m, H-2",6"); 7,35-7,45 (übrige aromatische H); 7,18 (dd, H-5');  
3,92 (s, CH<sub>2</sub>CO),

ausgehend von Malonsäure-mono-ethylester-[ $\alpha$ -benzoyl-(3-pyridyl-methyl)-ester.

Beispiel 4: Eine Lösung von 1,6 g 2-[4-Phenyl-5-(3-pyridyl)-oxazol-2-yl]-2-methyl-propionsäureethylester in 20 ml Methylenchlorid wird unter Rühren bei 0° tropfenweise mit einer Lösung von 1,0 g m-Chlorperbenzoesäure in 20 ml Methylenchlorid versetzt. Die Mischung wird zwei Stunden bei 0° gerührt, nochmals mit 0,1 g m-Chlorperbenzoesäure versetzt und 30 Minuten bei 0° gerührt. Die Mischung wird zweimal mit je 10 ml 2-n. Kaliumbicarbonatlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck zur Trockne eingedampft. Den Rückstand, ein Oel, chromatographiert man an 40 g Kieselgel. Die Fraktionen 1 bis 3, eluiert mit je 50 ml Chloroform, werden verworfen. Die Fraktionen 4 bis 11, eluiert mit je 50 ml Chloroform werden vereinigt und unter vermindertem Druck zur Trockne eingedampft. Der Rückstand, der 2-[4-Phenyl-5-(1-oxido-3-pyridyl)-oxazol-2-yl]-2-methyl-propionsäureethylester liegt als Oel vor. Smp. 72-74°.

NMR (CDCl<sub>3</sub>): 8,39 (t, H-2'); 8,03 (dt, H-6'); 7,10 (dd, H-5');  
7,2-7,6 (m, übrige aromatische H); 1,65 (s, gem. CH<sub>3</sub>).

Analog wird erhalten:

2-[4-Phenyl-5-(1-oxido-3-pyridyl)-oxazol-2-yl]-propionsäureethylester (Oel), ausgehend von 2-[4-Phenyl-5-(3-pyridyl)-oxazol-2-yl]-propionsäureethylester.

2-[4-Phenyl-5-(1-oxido-3-pyridyl)-oxazol-2-yl]-essigsäureethyl-  
ester (Oel), ausgehend von  
2-[4-Phenyl-5-(3-pyridyl)-oxazol-2-yl]-essigsäure-ethylester.

Beispiel 5: Eine Lösung von 2,1 g 2-[4-Phenyl-5-(1-oxido-3-pyridyl)-oxazol-2-yl]-2-methyl-propionsäureethylester in 10 ml Methanol wird unter Rühren mit 7,2 ml 1-n. Natronlauge versetzt. Die Lösung wird 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und unter vermindertem Druck zur Trockne eingedampft. Den Rückstand löst man in 50 ml Wasser und extrahiert die wässrige Lösung mit 20 ml Methylenchlorid. Dann wird die wässrige Phase abgetrennt und mit 2-n. Salzsäure genau auf pH 4,0 gestellt. Die Suspension wird 5 Minuten bei 0° gerührt und abfiltriert. Die 2-[4-Phenyl-5-(1-oxido-3-pyridyl)-oxazol-2-yl]-2-methyl-propionsäure schmilzt bei 136 - 137°.

Analog wird erhalten:

2-[4-Phenyl-5-(1-oxido-3-pyridyl)-oxazol-2-yl]-propionsäure aus  
2-[4-Phenyl-5-(1-oxido-3-pyridyl)-oxazol-2-yl]-propionsäureethyl-  
ester.

2-[4-Phenyl-5-(1-oxido-3-pyridyl)-oxazol-2-yl]-essigsäure ausgehend von  
2-[4-Phenyl-5-(1-oxido-3-pyridyl)-oxazol-2-yl]-essigsäureethyl-  
ester.

2-[4-Phenyl-5-(3-pyridyl)-oxazol-2-yl]-2-methyl-propionsäure,  
Smp. 111-112° (aus Methanol), ausgehend von 2-[4-Phenyl-5-(3-pyridyl)-  
oxazol-2-yl]-2-methylpropionsäureethylester.

Beispiel 6: Eine Mischung von 3,6 g  $\alpha$ -Brom-benzyl-(3-pyridyl)-keton,  
1,7 g Dimethylmalonsäure-mono-ethylester-mono-amid und 1,3 g Collidin  
in 100 ml Xylol wird 15 Stunden bei 120-130° erhitzt, wobei das gebil-  
dete Wasser mit einem Wasserabscheider abgetrennt wird. Anschliessend

wird das Reaktionsgemisch unter vermindertem Druck zur Trockene eingedampft. Den Rückstand versetzt man mit 30 ml Wasser und konzentrierter wässriger Ammoniaklösung und extrahiert dreimal mit je 40 ml Ethylacetat. Die vereinigten Ethylacetatlösungen werden mit 20 ml Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck zur Trockene eingedampft. Den Rückstand chromatographiert man an 80 g Silicagel. Die Fraktionen 1-3, eluiert mit je 100 ml Chloroform, werden verworfen. Die Fraktionen 4-6, eluiert mit je 100 ml Chloroform, enthalten den 2-[4-Phenyl-5-(3-pyridyl)-oxazol-2-yl]-2-methyl-propionsäureethylester. Sie werden vereinigt und unter vermindertem Druck zur Trockene eingedampft. Den Rückstand verreibt man mit Petrolether und filtriert die ausgeschiedenen Kristalle ab. Smp. 70-71°.

Beispiel 7: Eine Mischung von 3,56 g  $\alpha$ -Brom-benzyl-(3-pyridyl)-keton-hydrobromid und 3,66 g Dimethyl-malonsäure-mono-ethylester-Natriumsalz in 100 ml wässrigem Ethanol wird unter Rühren zum Rückfluss erhitzt. Nach Zusatz von 1 ml konzentrierter Schwefelsäure wird die Lösung eine Stunde unter Rückfluss und 15 Stunden bei 50° gerührt. Man kühlt ab und engt unter vermindertem Druck zur Trockne ein. Den Rückstand, ein Öl, chromatographiert man an 250 g Silicagel. Die Fraktionen 1 bis 5, eluiert mit je 300 ml Chloroform, werden verworfen. Die Fraktionen 6 bis 8, eluiert mit je 300 ml Chloroform, werden vereinigt und unter vermindertem Druck zur Trockne eingedampft. Der Rückstand, der Dimethyl-malonsäure-mono-ethylester-[ $\alpha$ -nicotinoyl-benzyl]-ester liegt als Öl vor.

Analog wird erhalten:

Methyl-malonsäure-mono-ethylester-[ $\alpha$ -nicotinoyl-benzyl]-ester (Öl), ausgehend von  $\alpha$ -Brom-benzyl-(3-pyridyl)-keton-hydrobromid und Methyl-malonsäure-mono-ethylester-Natriumsalz.

Malonsäure-mono-ethylester-[ $\alpha$ -nicotinoyl-benzyl]-ester (Öl), ausgehend von  $\alpha$ -Brom-benzyl-(3-pyridyl)-ketonhydrobromid und Malonsäure-mono-ethylester-Natriumsalz.

Beispiel 8: Eine Mischung von 6,5 g Dimethyl-malonsäure-mono-ethylester-[ $\alpha$ -nicotinoyl-benzyl]-ester, 4,8 g Ammoniumacetat und 50 ml Eisessig wird unter Rühren 2 Stunden bei einer Badtemperatur von 140° gerührt. Man kühlt ab, giesst das Reaktionsgemisch auf 400 ml Eiswasser und stellt mit konzentrierter wässriger Ammoniaklösung auf pH 8,0. Man extrahiert dreimal mit je 100 ml Ethylacetat und wäscht die Ethylacetatextrakte zweimal mit je 30 ml gesättigter Kochsalzlösung. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck zur Trockene eingedampft. Den Rückstand chromatographiert man an 300 g Silicagel. Fraktion 1, eluiert mit 300 ml Chloroform, wird verworfen. Die Fraktionen 2-4, eluiert mit je 300 ml Chloroform, werden vereinigt und unter vermindertem Druck zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird mit Petrolether angerieben. Die ausgeschiedenen Kristalle werden abfiltriert und mit kaltem Petrolether nachgewaschen. Der 2-[4-Phenyl-5-(3-pyridyl)-oxazol-2-yl]-2-methyl-propionsäureethylester schmilzt bei 70-71°.

Die Fraktionen 5-10, eluiert mit je 300 ml Chloroform, werden verworfen. Die Fraktionen 11-15, eluiert mit je 300 ml Chloroform, werden vereinigt und unter vermindertem Druck zur Trockene eingedampft. Der Rückstand, der 2-[4-(3-Pyridyl)-5-phenyl-oxazol-2-yl]-2-methyl-propionsäureethylester, kristallisiert beim Anreiben mit kaltem Petrolester. Smp. 41-42°.

Analog wird erhalten:

2-[4-Phenyl-5-(3-pyridyl)-oxazol-2-yl]-propionsäureethylester (Oel) und 2-[4-(3-Pyridyl)-5-phenyl-oxazol-2-yl]-propionsäureethylester (Oel), ausgehend von Methyl-malonsäure-mono-ethylester-[ $\alpha$ -nicotinoyl-benzyl]-ester.

2-[4-Phenyl-5-(3-pyridyl)-oxazol-2-yl]-essigsäureethylester (Oel) und 2-[4-(3-Pyridyl)-5-phenyl-oxazol-2-yl]-essigsäureethylester (Oel), ausgehend von Malonsäure-mono-ethylester-[ $\alpha$ -nicotinoyl-benzyl]-ester.

2-[4-Phenyl-5-(3-pyridyl)-oxazol-2-yl]-2-methyl-propionsäure-tert.-butylester, Öl,

NMR (CDCl<sub>3</sub>): 8,85 (s, br, H-2'); 8,56 (d, br, H-6'); 7,87 (dt, H-4'); 7,64 (m, H-2",6"); 7,35-7,45 (übrige aromatische H); 7,18 (dd, H-5'); 1,75 (s, gem. CH<sub>3</sub>), und

2-[4-(3-Pyridyl)-5-phenyl-oxazol-2-yl]-2-methyl-propionsäure-tert.-butylester, Öl,

NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8,90 (s, br, H-2'); 8,57 (d, br, H-6'); 8,00 (dt, H-4'); 7,55 (m, H-2",6"); 7,35-7,45 (m, übrige aromatische H); 7,32 (dd, H-5'); 1,73 (s, gem. CH<sub>3</sub>),

ausgehend von Malonsäure-mono-tert.-butylester-[α-nicotinoyl-benzyl]-ester.

Beispiel 9: Analog wie in Beispiel 4 beschrieben wird erhalten:

2-[4-(1-Oxido-3-pyridyl)-5-phenyl-oxazol-2-yl]-2-methyl-propionsäure-ethylester (Öl), ausgehend von 2-[4-(3-Pyridyl)-5-phenyl-oxazol-2-yl]-2-methyl-propionsäureethylester. Smp. 85-90° (Ether-Petrolether).

2-[4-(1-Oxido-3-pyridyl)-5-phenyl-oxazol-2-yl]-propionsäureethylester, ausgehend von 2-[4-(3-Pyridyl)-5-phenyl-oxazol-2-yl]-propionsäureethylester.

2-[4-(1-Oxido-3-pyridyl)-5-phenyl-oxazol-2-yl]-essigsäureethylester, ausgehend von 2-[4-(3-pyridyl)-5-phenyl-oxazol-2-yl]-essigsäureethylester.

2-[4-Phenyl-5-(1-oxido-3-pyridyl)-oxazol-2-yl]-2-methylpropionsäure-tert.-butylester, Öl, NMR (CDCl<sub>3</sub>): 8,39 (t, H-2'); 8,03 (dt, H-6'); 7,10 (dd, H-5'); 7,2-7,6 (m, übrige aromatische H); 1,65 (s, gem. CH<sub>3</sub>); ausgehend von

2-(4-Phenyl-5-(3-pyridyl)-oxazol-2-yl)-2-methyl-propionsäure-tert.-butylester,

2-[4-(1-Oxido-3-pyridyl)-oxazol-2-yl]-2-methyl-propionsäure-tert.-butyl-ester, Öl, ausgehend von

2-[4-(3-Pyridyl)-5-phenyl-oxazol-2-yl]-2-methyl-propionsäure-tert.-butylester.

Beispiel 10: Eine Lösung von 2,1 g N-[ $\alpha$ -(3-Pyridyl)-phenacyl]-dimethylmalonsäure-mono-ethylester-mono-amid in 40 ml Phosphoroxychlorid wird 4 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Man kühlt ab und giesst die Mischung auf Eis. Das ausgeschiedene Öl wird mit 100 ml Ethylacetat extrahiert. Die Ethylacetatlösung wird zweimal mit je 20 ml Wasser, zweimal mit je 20 ml 1-n. Natriumkarbonatlösung und nochmals mit 20 ml Wasser extrahiert, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft. Den Rückstand chromatographiert man an 70 g Silicagel. Die Fraktionen 1-5, eluiert mit je 80 ml Chloroform, werden verworfen. Die Fraktionen 6-8, eluiert mit je 80 ml Chloroform, werden vereinigt und unter vermindertem Druck zur Trockene eingedampft. Den Rückstand verreibt man mit Petrolether, wobei der 2-[4-Phenyl]5-(3-pyridyl)-oxazol-2-yl]-2-methyl-propionsäureethylester kristallisiert. Smp. 70-71°.

Analog wird hergestellt:

2-[4-Phenyl-5-(3-pyridyl)-oxazol-2-yl]-propionsäureethylester (Öl), ausgehend von N-[ $\alpha$ -(3-Pyridyl)-phenacyl]-methylmalonsäure-mono-ethylester-mono-amid.

2-[4-Phenyl-5-(3-pyridyl)-oxazol-2-yl]-essigsäureethylester (Öl), ausgehend von N-[ $\alpha$ -(3-Pyridyl)-phenacyl]-malonsäure-mono-ethylester-mono-amid.

Beispiel 11: Eine Lösung von 5 g  $\alpha$ -Hydroxybenzyl-3-pyridyl-ke-ton (hergestellt nach J.Chem.Soc. 1956, 2913) und 6 ml Triethylamin in 50 ml wasserfreiem Benzol wird bei 10° unter Rühren während einer Stunde mit einer Lösung von 2 g Malonsäuremonoethylesterchlorid in 10,0 ml wasserfreiem Benzol versetzt. Die Mischung wird zwei Stunden bei 10° gerührt und anschliessend mit 60 ml Wasser versetzt. Man extrahiert zweimal mit je 60 ml Ethylacetat, trennt die organischen Phasen ab, vereinigt sie und wäscht sie mit 30 ml gesättigter wässriger Kochsalzlösung, zweimal mit je 30 ml 1N Natriumbikarbonatlösung und nochmals mit 30 ml gesättigter Kochsalzlösung.

Die organische Phase wird dann über Magnesiumsulfat getrocknet und unter 11 Torr bei 30° zur Trockene eingedampft. Der Rückstand, der Malonsäuremonoethylester-[1-phenyl-2-oxo-2-(3-pyridyl)]-ethylester liegt als Oel vor.

Eine Mischung von 3,5 g Malonsäuremonoethylester-[1-phenyl-2-oxo-2-(3-pyridyl)]-ethylester, 1,15 g Ammoniumacetat und 100 ml Eisessig wird zwei Stunden unter Rückfluss gekocht und anschliessend unter 11 Torr bei 50° zur Trockene eingedampft. Den Rückstand chromatographiert man an 120 g Silikagel. Die Fraktionen 1-4, eluiert mit je 300 ml Benzol-Ethylacetat-Eisessig (94:5:1), werden verworfen. Die Fraktionen 5-9, eluiert mit dem gleichen Lösungsmittelgemisch, werden vereinigt und unter 11 Torr zur Trockene eingedampft. Der Rückstand enthält das 2-[4-(5)-Phenyl-5(4)-(3-pyridyl)-oxazol-2-yl]-essigsäureethylester als Oel (amorpher Schaum).

Beispiel 12: Eine Lösung von 16,6 g 2-[4(5)-Phenyl-5(4)-(3-pyridyl)-oxazol-2-yl]-essigsäureethylester in 200 ml Methylenchlorid wird auf 0° abgekühlt und unter Rühren mit einer Lösung von 11,3 g m-Chlorperbenzoesäure in 200 ml Methylenchlorid versetzt.

Die Mischung wird eine Stunde bei 0° gerührt und nochmals mit einer Lösung von 11,3 g m-Chlorperbenzoesäure in 200 ml Methylenchlorid versetzt. Die Mischung wird nochmals 1/2 Stunde bei 0° gerührt und dann zweimal mit je 50 ml 2N Kaliumbikarbonatlösung und 50 ml Wasser extrahiert. Die Methylenchloridlösung wird abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter 11 Torr zur Trockene eingedampft. Den Rückstand chromatographiert man an 500 g Silikagel. Die Fraktionen 1-4, eluiert mit je 800 ml Chloroform-Methanol (99:1), werden verworfen. Die Fraktionen 5-12, eluiert mit je 800 ml Chloroform-Methanol (99:1), werden vereinigt und unter 11 Torr zur Trockene eingedampft. Der Rückstand 2-[4(5)-Phenyl-5(4)-(1-oxido-3-pyridyl)-oxazol-2-yl]-essigsäureethylester ist ein Oel (amorpher Schaum).

Beispiel 13: Analog Beispiel 11 oder 12 wird hergestellt:

2-[4(5)-Phenyl-5(4)-(3-pyridyl)-oxazol-2-yl]-2-methyl-propionsäure-  
ethylester, Oel (amorpher Schaum),

2-[4(5)-Phenyl-5(4)-(3-pyridyl)-oxazol-2-yl]-2-allyl-essigsäureethyl-  
ester,

1-[4(5)-Phenyl-5(4)-(3-pyridyl)-oxazol-2-yl]-1-carbethoxycyclopentan,

2-[4(5)-(p-Methoxyphenyl)-5(4)-(3-pyridyl)-oxazol-2-yl]-2-methyl-  
propionsäureethylester,

2-[4(5)-Phenyl-5(4)-(1-oxido-3-pyridyl)-oxazol-2-yl]-2-methyl-propion-  
säureethylester, Oel (amorpher Schaum),

2-[4(5)-Phenyl-5(4)-(3-pyridyl)-oxazol-2-yl]-propionsäureethylester,

2-[4(5)-(p-Chlorphenyl)-5(4)-(3-pyridyl)-oxazol-2-yl]-2-methylpropion-  
säureethylester, Oel (amorpher Schaum),

2-[4(5)-Phenyl-5(4)-(4-pyridyl)-oxazol-2-yl]-2-methyl-propionsäure-  
ethylester,

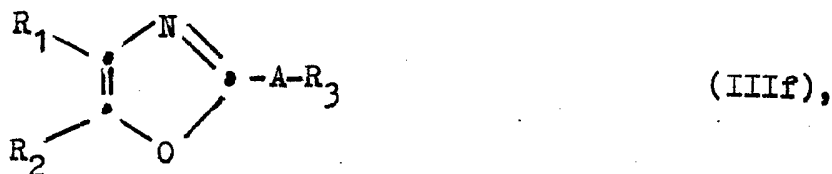
2-[4(5)-Phenyl-5(4)-(1-oxido-4-pyridyl)-oxazol-2-yl]-2-methyl-propion-  
säureethylester,

2-[4(5)-(p-Hydroxyphenyl)-5(4)-(3-pyridyl)-oxazol-2-yl]-2-methyl-pro-  
pionsäureethylester, Oel (amorpher Schaum),

2-[4(5)-Phenyl-5(4)-(3-pyridyl)-oxazol-2-yl]-2-methyl-propionsäure-  
pivaloyloxymethylester, Oel (amorpher Schaum).

Erfindungsanspruch

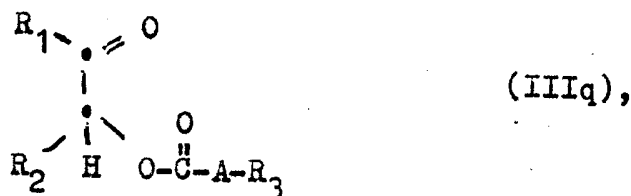
1. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel



worin einer der Reste  $\text{R}_1$  und  $\text{R}_2$  Heteroaryl und der andere carbocyclisches Aryl oder Heteroaryl bedeutet, A einen zweiwertigen Kohlenwasserstoff darstellt und  $\text{R}_3$  Carboxy, verestertes Carboxy oder amidiertes Carboxy bedeutet, ihrer Isomeren und ihrer Salze, insbesondere pharmazeutisch verwendbare Salze, mit der Maßgabe, daß Heteroaryl  $\text{R}_1$  bzw.  $\text{R}_2$  von Thienyl und Furyl verschieden ist, gekennzeichnet dadurch, daß man Verbindungen der Formel



worin  $\text{Z}_1$  gegebenenfalls reaktionsfähig verestertes Hydroxy bedeutet, mit Carbonsäuren der Formel  $\text{R}_3\text{-A-COOH}$  (IIIip), deren Salze oder deren funktionelle Derivate und mit Ammoniak umgesetzt oder Verbindungen der Formel



welche durch Umsetzung von Verbindungen der Formel IIIId mit gegebenenfalls funktionellen Derivaten von Verbindungen

dungen der Formel  $R_3$ -A-COOH IIIp erhältlich sind, mit Ammoniak umgesetzt, gewünschtenfalls in einer so erhaltenen Verbindung der Formel IIIf nicht N-oxydierte Heteroarylreste  $R_1$  und  $R_2$  mit Hilfe eines Oxydationsmittels N-oxydiert, und gewünschtenfalls die verfahrensgemäß erhältliche freie Verbindung in ein Salz oder ein verfahrensgemäß erhältliches Salz in die freie Verbindung oder in ein anderes Salz überführt und/oder, wenn erwünscht, ein erfindungsgemäß erhältliches Gemisch von isomeren Verbindungen der Formel I in die einzelnen Isomeren auftrennt.

2. Verfahren nach Punkt 1 zur Herstellung von Verbindungen der Formel IIIf, worin  $R_1$  und  $R_2$  unabhängig voneinander Phenyl, Pyrrolyl, Pyridyl, 1-Oxidopyridyl oder Pyrimidyl bedeutet, welche jeweils unsubstituiert oder durch Halogen, Niederalkyl, Hydroxy, Niederalkoxy und/oder Niederalkanoyloxy substituiert sein können, und jeweils A Niederalkylen, Niederalkyliden, Niederalkenylen, Niederalkenyliden, Cycloalkylen, Cycloalkyliden oder Cycloalkyl-niederalkyliden darstellen, und  $R_3$  Carboxy, mit einem Niederalkanol, 3- bis 8gliedrigem Cycloalkanol, Phenol, einem Hydroxypyridin, einem substituierten Phenol bzw. Hydroxypyridin verestertes Carboxy, Carbamoyl oder durch Hydroxy, Amino, Phenyl oder substituiertes Phenyl mono-substituiertes, durch Niederalkyl mono- oder disubstituiertes oder durch 4- bis 7gliedriges Alkylen bzw. 3-Aza-, 3-Niederalkylaza-, 3-Oxa- oder 3-Thiaalkylen disubstituiertes Carbamoyl bedeutet, wobei ein Niederalkanol bzw. Cycloalkanol unsubstituiert oder durch Carboxy, Carbamoyl oder durch Hydroxy, Amino, Phenyl oder substituiertes Phenyl mono-substituiertes, durch Niederalkyl mono- oder disubstituiertes oder durch 4- bis 7gliedriges Alkylen bzw. 3-Aza-, 3-Niederalkylaza-,

3-Oxa- oder 3-Thiaalkylen disubstituiertes Carbamoyl bedeutet, wobei ein Niederalkanol bzw. Cycloalkanol unsubstituiert oder durch Hydroxy, Mercapto, gegebenenfalls substituiertes Phenyl, Niederalkoxy, gegebenenfalls im Phenylteil substituiertes Phenylniederalkoxy, Niederalkylthio, gegebenenfalls im Phenylteil substituiertes Phenylniederalkylthio, Hydroxyniederalkoxy, Niederalkoxyniederalkoxy, gegebenenfalls im Phenylteil substituiertes Phenylniederalkoxyniederalkoxy, Carboxyniederalkoxy, Niederalkoxycarbonyl-niederalkoxy, gegebenenfalls substituiertes Phenyl aufweisendes Niederalkoxycarbonylniederalkoxy oder Niederalkanoyloxy und substituiertes Phenyl, Phenol bzw. Hydroxypyridin jeweils durch Niederalkyl, Niederalkoxy, Halogen und/oder Trifluormethyl substituiert sein kann, ihre Isomeren sowie ihre Salze.

3. Verfahren nach Punkt 1 zur Herstellung von Verbindungen der Formel IIIIf, worin einer der Reste  $R_1$  und  $R_2$  Pyridyl oder 1-Oxidopyridyl, die unsubstituiert und/oder jeweils durch Halogen, Hydroxy, Niederalkyl, Niederalkoxy und/oder Niederalkanoyloxy substituiert sein können, und der andere Phenyl, Pyridyl oder 1-Oxidopyridyl, die unsubstituiert und/oder jeweils durch Halogen, Hydroxy, Niederalkyl, Niederalkoxy und/oder Niederalkanoyloxy substituiert sein können, bedeutet, A Niederalkylen mit bis und mit 4 C-Atomen, Niederalkyliden mit bis und mit 7 C-Atomen, Niederalkenylen mit bis und mit 4 C-Atomen, Niederalkenyli- den mit bis und mit 7 C-Atomen, 3- bis 8gliedriges Cycloalkylen, 3- bis 8gliedriges Cycloalkyliden oder Cycloalkyl-niederalkyliden mit bis und mit 7 C-Atomen im Alkylidenteil und mit einem 3- bis 8gliedrigen Cycloalkylteil bedeutet und  $R_3$  Carboxy, mit einem Niederalkanol, einem 3- bis 8gliedrigem Cycloalkanol, Phenol oder einem

substituierten Phenol verestertes Carboxy, Carbamoyl, N-Mono-N,N-Diniederalkylcarbamoyl, Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino-, Piperazino-, 4-Niederalkylpiperazino-, Thiomorpholino-, Anilino- oder durch Niederalkyl, Niederalkoxy und/oder Halogen substituiertes Anilincarbonyl darstellt, wobei das Niederalkanol bzw. Cycloalkanol unsubstituiert oder durch Hydroxy, Mercapto, Phenyl, substituiertes Phenyl, Niederalkoxy, Phenylniederalkoxy, im Phenylteil substituiertes Phenylniederalkoxy, Niederalkylthio, Phenylniederalkylthio, im Phenylteil substituiertes Phenylniederalkylthio, Hydroxyniederalkoxy, Niederalkoxyniederalkoxy, Phenylniederalkoxyniederalkoxy, im Phenylteil substituiertes Phenylniederalkoxyniederalkoxy, Carboxyniederalkoxy, Niederalkoxycarbonyl-niederalkoxy, gegebenenfalls substituiertes Phenyl aufweisendes Niederalkoxycarbonyl-niederalkoxy oder Niederalkanoyloxy und substituiertes Phenol bzw. Phenyl jeweils durch Niederalkyl, Niederalkoxy, Halogen und/oder Trifluormethyl substituiert sein kann, ihre Isomeren sowie ihre Salze.

4. Verfahren nach Punkt 1 zur Herstellung von Verbindungen der Formel IIIf, worin einer der Reste  $R_1$  und  $R_2$  Phenyl oder durch Halogen mit Atomnummer bis und mit 35, Hydroxy, Niederalkyl mit bis und mit 4 C-Atomen und/oder Niederalkoxy mit bis und mit 4 C-Atomen substituiertes Phenyl bedeutet und der andere Pyridyl mit 1-Oxidopyridyl bedeutet, die jeweils unsubstituiert oder durch Halogen mit Atomnummer bis und mit 35, Hydroxy und/oder Niederalkoxy mit bis und mit 4 C-Atomen substituiert sein können, A Niederalkylen mit bis und mit 4 C-Atomen, Niederalkyliden mit bis und mit 7 C-Atomen, Niederalkenyliden mit bis und mit 7 C-Atomen, oder 3- bis 8gliedriges Cycloniederalkyliden darstellen

und  $R_3$  Carboxy, Niederalkoxycarbonyl mit bis und mit 5 C-Atomen, Carbamoyl, N-Mononiederalkyl-carbamoyl mit bis und mit 4-C-Atomen im Niederalkyl oder N,N-Diniederalkyl-carbamoyl jeweils mit bis und mit 4 C-Atomen in Niederalkyl bedeuten, wobei das Niederalkoxycarbonyl durch Niederalkanoyloxy mit bis und mit 5 C-Atomen substituiert sein kann, ihre Isomeren sowie ihre Salze.

5. Verfahren nach Punkt 1 und 2 zur Herstellung von Verbindungen der Formel IIIIf, worin einer der Reste  $R_1$  und  $R_2$  Phenyl oder durch Halogen mit Atomnummer bis und mit 35, Hydroxy oder Niederalkoxy mit bis und mit 4 C-Atomen substituiertes Phenyl bedeutet und der andere Pyridyl oder 1-Oxidopyridyl darstellt, A ein quartäres C-Atom aufweisendes Niederalkyliden mit bis und mit 4 C-Atomen, wobei das quartäre C-Atom direkt an den Oxazolring gebunden ist, bedeutet, und  $R_3$  Niederalkoxycarbonyl mit bis und mit 5 C-Atomen darstellt, ihre Isomeren sowie ihre Salze.
6. Verfahren nach Punkt 1 zur Herstellung von 2- $\overline{4}$ (5)-Phenyl-5(4)-(3-pyridyl)oxazol-2-yl $\overline{7}$ -2-methyl-propionsäureethylester oder ein Salz davon.
7. Verfahren nach Punkt 1 zur Herstellung von 2- $\overline{4}$ (5)-Phenyl-5(4)-(1-oxido-3-pyridyl)-oxazol-2-yl $\overline{7}$ -2-methyl-propionsäureethylester oder ein Salz davon.
8. Verfahren nach Punkt 1 zur Herstellung von 2- $\overline{4}$ (5)-(p-Chlorphenyl)-5(4)-(3-pyridyl)oxazol-2-yl $\overline{7}$ -2-methyl-propionsäureethylester oder ein Salz davon.
9. Verfahren nach Punkt 1 zur Herstellung von 2- $\overline{4}$ (5)-(p-Hydroxyphenyl)-5(4)-(3-pyridyl)oxazol-2-yl $\overline{7}$ -2-methyl-propionsäureethylester oder ein Salz davon.